

Hepatomegalie, diferenciální diagnostika

Hepatomegalie, úvod

Vážené kolegyně a kolegové,

při mých konzultacích před státní závěrečnou závěreční zkouškou z pediatrie bylo téma diferenciální diagnostiky hepatomegalie jedním z nejčastěji probíraných témat. Rozhodl jsem se proto připravit stručný přehled onemocnění v dětském věku spojených s tímto příznakem hlavně se zaměřením na klinický obraz uvedených onemocnění. Následující prezentaci prosím berte jako průvodce pro Vaši tvorbu diferenciální diagnostiky a jako pomůcku k opakování učiva. Nijak nenahrazuje pediatrické učebnice ani hlubší studium odborných článků. Rovněž se nejedná o kompletní výčet všech chorob, které se hepatomegalií u dětí projeví, což však ani nebylo cílem. Na druhé straně se zmiňuji o některých vybraných vzácných onemocněních. Tyto sice nepatří do pregraduální výuky pediatrie, je však vhodné vědět, že taková existují a některá z nich jsou také již dnes léčitelná.

Přednáška také nezahrnuje dif.dg. zvýšených jaterních testů, která by ji neúměrně prodloužila. Kromě některých uvedených zástupců (inf.mononukleóza, virové hepatitidy, kong.CMV infekce) možno zmínit mj. deficit vit.B₁₂, Wilsonovou nemoc. Na konec jsem alespoň doplnil slidy s informací o deficitu alfa-1-antitrypsinu a vrozené atrézii žlučových cest.

Za připomínky a pečlivou revizi děkuji Prof. Tomáši Honzíkovi.

Ať se Vám dobře čte,

Martin Magner

Hepatomegalie, definice

Velikost jater se podle našich zvyklostí posuzuje v pravé medioklavikulární čáře měřením přesahu okraje jater pod žebním obloukem, měří a zapisuje se v centimetrech (v zahraničních učebnicích se lze setkat s měřením horního okraje jater poklepem a jeho vzdálenosti k dolnímu okraji). Správná palpce jater by měla začínat od symfýzy (!, min. pod pupkem) směrem k pravému žebním oblouku (již řada zvětšených jater nebyla rozpoznána pro zahájení palpce těsně pod žebním obloukem, kdy se vyšetřující pohybuje po povrchu parenchymatózního orgánu a nezachytí jeho okraj). U některých onemocněních bývá hepatomegalie tak výrazná, že bývá zvětšen i levý jaterní lalok (zejména jaterní glykogenózy). Ten pak možno splést se zvětšenou slezinou. Klinické měření velikosti jater je pouze orientační, může být ovlivněno např. rotací jater (jejich ptózou) pod bránicí. K přesnému stanovení objemu jater nutno použít některé ze zobrazovacích metod (USG, CT, MRI).

Definice je celá řada, kritéria hepatomegalie u dětí nejsou jednotné:

- tradiční úzus na KPDPM – velikost jater nad 2cm do 6 měsíců věku, nad 1 cm mezi 6-12 měsíci, hmatný více než okraj nad 12 měsíců
- u dětí bez ohledu na věku nad 2cm pod žebním oblouk (definice American Association of Pediatrics, AAP)
- více než 3,5cm u novorozenců a více než 2 cm v ostatním věku (Ann D. Wolf and Joel E. Lavine, Pediatrics in Review September 2000)

Hepatomegalie, diferenciální diagnostika u dětí

Infekce

- Infekční mononukleóza
- Virové hepatitidy A, B, C
- Kongenitální CMV infekce
- Malárie, parazitární onemocnění

Onkologie

- Tumory jater
- Metastázy v játrech
- Leukémie, lymfomy

Žlučové cesty

- Primární biliární cirhóza
- Primární sklerotizující cholangitida

Chronická intoxikace

- Abusu alkoholu, drog
- Léková hepatomegalie

Kardiální příčiny

- Ak. myokarditida, Buddův-Chiariho syndrom

Revmatologie

- **Stilova nemoc** (systémová forma JIA)
- 20-50% u manifestace SLE

Metabolické příčiny

- Galaktosemie, tyrosinémie, organické acidurie, apod.
- Nealkoholická steatóza jater
- Střádavá onemocnění (**mukopolysacharidózy, alfa-manosidóza, Niemann-Pickova choroba, deficit kyselé lipázy**)
- **Jaterní glykogenózy a infantilní forma glykogenózy typu II**
- **Peroxisomální onemocnění**
- Hemochromatóza
- Hereditární fruktózová intolerance

Vrozené:

- Hemolytické anémie (rH alloizimunizace, srpkovitá anémie)
- Polycystická choroba jater

Modře jsou zvýrazněny nemoci, které jsou dále v prezentaci zmíněny.

Infekční mononukleóza

Etiologie: asi v 80 % případů infekce virus Epstein-Barrové (EBV), zbytek cytomegalovirus (CMV); vzácně se mohou další agens jako adenoviry, HIV, HHV 6 či Toxoplasma gondii

Přenos: od nemocného člověka nebo zdravého nosiče viru, EBV přetrvává v organismu po celý život v latentním stavu, 12-25% zdravých dospělých virus vylučuje slinami. Přenos úzkým kontaktem: líbání – „kissing disease“, společné jídlo apod.

Inkubační doba: 30–50 dnů

Séroprevalence: V rozvinutých zemích má protilátky asi 50 % dětí kolem 5 let, 60–80 % adolescentů a 90–95 % dospělých kolem 40 let

Průběh: u dětí do 2 let je prakticky vždy inaparentní, nejvyšší výskyt infekční mononukleózy je v pubertě, u mladistvých a mladých dospělých mezi 15–24 lety, nad 40 let se infekční mononukleóza prakticky nevyskytuje.

Infekční mononukleóza

Klinický obraz:

- **horečka** (90% přes 38°C, někdy až 40°C, trvání někdy až 10-14 dní)
- **pseudomembranózní angína** (tonzily hypertrofické, prosáklé, obvykle s oboustrannými povlaky, někdy angína chybí, jindy se naopak dotýkají ve střední čáře)
- **lymfadenopatie** (90%, submandibulární, kolem kývačů, nuchální, někdy i axilární či inguinální; zduření symetrické i asymetrické)
- **hepatomegalie** (1/3 případů), hepatopatie s elevací transamináz až u 80-90% případů
- **splenomegalie** (1/2 případů), vrcholí ve druhém týdnu onemocnění
- **Holzelovo znamení** (25-60%) petechie na patře
- **Bassův příznak** (1/3 případů) – otoky víček
- **rash** (3-15%) scarlatiniformní, morbiliformní, urtikariální

Začátek: náhlý nebo s prodromy: bolesti hlavy, břicha, bolestmi v krku, myalgiemi, nevolností, nechutenstvím, únavou a pocením trvajícím 1–2 týdny.

Infekční mononukleóza

Diagnostika:

Krevní obraz: Změny v KO obvykle až ve 2. a 3. týdnu onemocnění, v 90 % případů leukocytóza mezi 10–20 000, někdy i více. Převažují lymfocyty a monocyty nad neutrofilů. Přítomny i velké atypické lymfocyty (mezi 20–40 %) jedná se o reaktivní T-lymfocyty působící cytotoxicky na infikované B-lymfocyty.

Biochemie: Jaterní testy jsou abnormální u 80–90 % pacientů, transaminázy bývají mírně zvýšené (obvykle 2–3×, ale někdy i 10× či více), hyperbilirubinemie se vyskytuje jen málokdy (asi u 5 % pacientů).

Sérologie: vyšetření specifických protilátek proti EBV a CMV.

Specifické protilátky proti EBV zahrnují protilátky proti třem antigenům – VCA (kapsidový antigen), EA (časný antigen) a EBNA (jaderný antigen):

- primoinfekce - typický vzestup IgM a IgG VCA protilátek; později EA; nepřítomnost protilátek proti EBNA
- Pozitivita EBNA - latentní stadium, přetrvávají celý život
- Reaktivace infekce - IgG VCA, EBNA, EA a někdy i IgM VCA

Léčba: obvykle pouze symptomatická, při nejasné povlakové angíně možno zvážit penicilin, (CAVE: aminopeniciliny podané při IM vedou až v 90% k výsevu červeného splývavého někdy až hemoragického exantému); při obstrukci dýchacích cest krátkodobé podání kortikoidů

Virová hepatitida typ A

Etiologie: Virus hepatitidy A (HAV), fekálně-orální přenos, zdrojem je pouze člověk: přímý styk s infikovanou osobou anebo nepřímo při kontaminaci potravin a vody. V současné době dochází jen ke sporadickým onemocněním či lokálním epidemiím.

Klinický obraz:

- nespecifické příznaky (horečky, nevolnost, anorexie, zvracení, nauzea, bolesti břicha, průjem)
- cca po týdnu (ne vždy) ikterus, **mírná hepatomegalie**, elevace jaterních testů a bilirubinu
- nákaza může být zejména u dětí oligosymptomatická nebo inaparentní
- nepřechází do chronicity

Diagnóza:

- serologie - anti-HAV (IgM), méně často detekce HAV ve stolici nebo tělních tekutinách elektronovou mikroskopií

Léčba:

- podpůrná

Kongenitální CMV infekce

Frekvence: cca 7 případů na 1000 těhotenství, cca 50% symptomatických. Způsobuje cca 25% sensorineurální hluchoty, 10% klinického obrazu dětské mozkové obrny, způsobuje vestibulární dysfunkci.

Nejčastějším projevem kong. CMV je neprospívání, opoždění vývoje, ztráta sluchu, mikrocefalie nebo cholestatická hepatitida. Může se projevit jako monosymptomatické onemocnění nebo kombinací některých z následujících příznaků:

- hepatosplenomegalie, petechie, purpura, ikterus (prolongovaný/konjugovaný), mikrocefalie
- křeče
- jinak nevysvětlená trombocytopenie
- intrakraniální kalcifikace, ventrikulomegalie (*ale také periventrikulární cysty, subependymální pseudocysty, kortikální atrofie, ...*)
- abnormální nález u očního vyšetření – chorioretinitis, kongenitální katarakta
- vrozená porucha sluchu
- obraz dětské mozkové obrny (bez jiné vysvětlující příčiny)

Diagnóza – PCR z tělních tekutin v prvních třech týdnech života (u později zachycené positivity nelze vyloučit postnatální infekci)

Serologické vyšetření. Tradičně se vyšetřují i protilátky IgG a IgM, v současné době se vzhledem k nižší senzitivě a specificitě dává přednost PCR.

Léčba ganciclovir nebo valganciclovir: indikace u těžkých infekcí: mikrocefalie, CNS kalcifikace, chorioretinitida, změny bílé hmoty, životohrožující onemocnění, jaterní selhání, výrazná hepatosplenomegalie (podrobněji viz. guidelines)

Nádory jater u dětí

U dětí poměrně vzácné a představují méně než 2 % solidních nádorů

- benigní: **hemangiom, mezenchymální hamartom, fokální nodulární hyperplazie nebo adenom**
- maligní: **hepatoblastom a hepatocelulární karcinom**
- metastatické (nejčastěji): typicky u dětí **neuroblastom**

Hemangiomy - histologicky benigní nádory, které se tvoří z mesenchymu jater. Malé léze se pouze sledují, rozsáhlé hemangiomy s A-V zkratem mezi velkou jaterní tepnou a žilou ale mohou způsobit i srdeční selhání. Kromě akutní stabilizace je nutná léčba ve specializovaném centru.

Fokální nodulární hyperplazie - (FNH), nejčastěji u dospívajících dívek, asymptomatická solitární rezistence jater, někdy provázená bolestí, ložisko dobře ohraničené, velikost od 1 do 15 cm; typické zjizvené vazivové centrum paprskovitě vyzařující mezi trámce proliferujících benigních hepatocytů a žlučovodů (CT). USG: dobře ohraničená léze s proměnlivou echogenitou.

Adenom - v dětském věku vzácný benigní nádor, riziko: HAK, anabolické steroidy, některé dědičné poruchy metabolismu. Dobře ohraničený s tenkým fibrózním pouzdem, velikosti v průměru až 10-15 cm. Histologicky benigní hepatocyty bez portálních a biliárních struktur. Diagnóza nejčastěji náhodná. Pro riziko maligní transformace adenomu v hepatocelulární karcinom je nutná pečlivá dispenzarizace, větší adenomy vyžadují segmentální resekci jater nebo lobektomii.

Nádory jater u dětí

Hepatoblastom (Hb) - embryonální nádor, nejčastěji v prvních 3 letech života. Histologicky 4 podtypy: a) fetální, b) embryonální, c) smíšený epiteliálně mezenchymální, d) malobuněčný. Fetální podtyp má oproti jiným histologickým variantám příznivou prognózu. **Klinicky:** hmatná rezistence v pravém podžebří. Laboratorně zvýšená hladina alfafetoproteinu. Léčba v centru dětské onkologie.

Hepatocelulární karcinom (HCC) - u dětí ve věku 10-12 let, klinicky podobný jako v dospělém věku, časté je difuzní postižení jater, častěji u dětí s předchozím onemocněním jater (např. tyrozinémie). Histologicky typický trabekulární HCC a fibrolamelární typ HCC vyskytující se u adolescentů, bez vztahu k hepatitidě B a C, s příznivější prognózou.

Při současné přidružené chorobě jater indikována transplantace jater. Kompletní resekce nádoru je opět zásadní pro dlouhodobé přežití pacientů.

Metastázy neuroblastomu (NB) - maligní embryonální nádor, mezi nejčastějšími extrakraniálními solidní nádory dětského věku (nejčastější nádor u kojenců), široké spektrum klinických projevů, schopnost časně generalizovat a značně rozdílná prognóza u lokalizovaných a generalizovaných forem. Původ z buněk neurální lišty, nejčastěji z nadledvin a sympatických paraspinálních ganglií. Klinicky nespecifické celkové příznaky (únava, nechutenství, slabost, změny chování, teploty, anémie, při meta do kostí a KD bolesti kostí a kloubů). 5% paraneoplastické projevy z produkce katecholaminů a VIP (flush, bolesti hlavy, palpitace, vodnaté průjmy). Prim. Tumor nejčastěji v dutině břišní – dřeň nadledviny, sympatická paraspinální ganglia retroperitonea a pánve, dále sympatická paraspinální ganglia mediastina a krku (Hornerova trias). Intraabdominální NB se často projevují zvětšeným břichem a hmatnou rezistencí. Až 70 % dětí má již v době diagnózy detekovatelné metastázy, v lymfatických uzlinách, kostech a kostní dřeni, ale často i do jater, kůže a orbit. Metastázy do orbit se mohou manifestovat hematomy a ekchymózami víček, protruzí a deviací očních bulbů (typický obraz tzv. mývalích očí – racoon eyes).

Akutní lymfoblastická leukemie

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) tvoří jednu čtvrtinu dětských nádorů a je tak nejčastějším maligním nádorovým onemocněním v dětském věku.

Leukemie tvoří 30 % všech zhoubných nádorů u dětí, z toho 80% ALL, 12–15 % AML, 5% MDS, 2-3% CML, 1% juvenilní myelomonocytární leukemie JMML). CLL se u dětí nevyskytuje.

Výskyt – nejčastěji mezi 2–5 lety života, 5 % případů u kojenců, 30 % u dětí starších 10 let

Klinický obraz: **Klasická leukemická trias - lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, hemoragická diatéza**

Ani jeden z těchto příznaků nemusí být přítomen:

často recidivující a na léčbu hůře reagující infekce doprovázené horečkami, u třetiny dětí stěhovavé bolesti kostí (DKK, ramenní kloub, páteř)

Nástup nejčastěji v řádů dnů (horečka, krvácení), někdy ale i delší v řádů týdnů a měsíců (únava, nechutenství, bolest kostí, bledost), jindy naopak urgentně (např. syndrom horní duté žíly).

Léčba ve specializovaných centrech.

Prognóza (extrémně závisí na podtypu ALL!, data z uvedeného článku): ALL u dětí je chemosenzitivní nemoc a kombinovaná chemoterapie dosahuje remise (vymizení blastů z kostní dřeně a mimodřeňových prostor) u 99 % dětí, celkové přežití 85 %.

Myokarditida

Výskyt a Etiologie

- Obecně u dětí vzácná, ale nejčastější u kojenců a batolat, kde má také horší průběh
- Nejčastěji virová – chřipka, coxsackie, parvovirus, adenovirus; vzácně jiné příčiny (např. bakteriální u Lymeské boreliózy, iradiační, apod.)

Charakteristický klinický obraz u 12měsíčního dítěte (viz. Testové otázky):

nově vzniklý šelest, nechutenství, hypotonie, hepatomegalie, tachykardie nad 160/min, tachypnoe nad 60/min, prodloužený kapilární návrat, hypotenze se systolou pod 80 mm Hg, ECHO známky snížené kontraktility levé komory.

Diagnostika: echokardiografie, KO, biochemie, PCR, serologie

Léčba:

Léčba srdečního selhání a celkově podpůrná, protizánětlivá terapie, v některých případech aplikace imunoglobulínů

Systémová forma JIA – Stillova nemoc

Kritéria ILAR (International League of Associations for Rheumatology): **artritida a horečka trvající minimálně dva týdny** plus alespoň jeden z následujících projevů: **typická vyrážka, generalizovaná lymfadenopatie, zvětšení jater nebo sleziny, serozitida.**

- ve stejné míře u obou pohlaví, nejčastěji ve věku 1–5 let, ale může být v jakémkoliv věku, i u dospělých; etiologie SJIA není objasněna, rodinný výskyt je vzácný, genetické pozadí nemoci je komplexní

Klinický obraz:

Většinou **náhlý nástup onemocnění s celkovými projevy** – horečka, únava, bolesti kloubů a svalů, nechutenství s hubnutím, někdy bolesti břicha a na hrudi. Tyto často předcházejí rozvoji artritidy, někdy o týdny až měsíce.

Horečka u SJIA má **typicky intermitentní charakter s jednou nebo dvěma febrilními špičkami nad 39 °C obvykle ráno a/nebo večer s poklesem do normálních až subnormálních hodnot v mezidobí**; typické výrazné celkové zlepšení stavu během afebrilního intervalu

Vyrážka je obvykle **lososově růžová, makulopapulózní**, často s tendencí k centrálnímu výbledu. Obvykle je prchavá (evanescentní), stěhovavá, objeví se a vybledne bez rezidua během několika hodin. Typicky provází vzestup teploty a mizí v době mezi teplotními špičkami. Maximum bývá v oblasti trupu a proximálních částí končetin, ve většině případů nespovídá, i když pruritus je přítomen až u 10 % pacientů, zejména starších dětí.

Koebnerův fenomén - růžový dermografismus obvykle v podobě pruhovitého výsevu vyrážky v místech mechanického dráždění např. oděvem nebo škrábáním.

Generalizovaná lymfadenopatie a hepatosplenomegalie jsou projevy aktivace retikuloendoteliálního systému; většinou asymptomatická, event. mírné zvýšení aktivity jaterních transamináz, bilirubinu; postižení jater obvykle přechodné.

Systémová forma JIA – Stillova nemoc

Serozitida - nejčastější perikarditida (asymptomatická nebo bolest na hrudníku, tachykardie, třecí šelest), pleuritida je vzácnější, peritonitida nejméně častá

Artritida - jakýkoliv počet kloubů, s ostatními projevy nebo s časovým odstupem. Ranní potížemi s bolestivostí i funkčním omezením charakteru ranní ztuhlosti, u menších dětí zvýšená dráždivost a odmítání tělesných aktivit. Často postiženými klouby jsou kolena, zápěstí a kotníky, i když zánět drobných kloubů rukou, krční páteře, čelistních kloubů a kyčlí není výjimkou.

Komplikace: Syndrom aktivace makrofágů (MAS), sekundární amyloidóza, poruchy růstu a výživy, osteoporóza

Laboratoř: nespecifické výrazné zvýšení zánětlivých ukazatelů (FW, CRP), neutrofilní leukocytóza; anémie (obvykle mikrocytární), trombocytóza, hypalbuminémie, zvýšení sérového ferritinu (extrémní hodnoty u MAS), zvýšení imunoglobulinů (zejména ve třídách M, G a A); zvýšená složek komplementu (zejména C3). Přítomnost autoprotilátek není pro systémovou formu JIA charakteristická.

Léčba: komplexní, do rukou odborníka: NSAID, korikoidy, metotrexát, biologická terapie (blokáda IL-1, blokáda TNF α , a další)

Hepatomegalie u dědičných poruch metabolismu

Dědičné poruchy metabolismu mohou vést k postižení jater s jejich akutním nebo subakutním selháním (galaktosemie, tyrosinemie, organické acidurie, apod.). Chronické zvětšení jater je pak nejčastěji způsobeno střádáním makromolekuly, kterou organismus dítěte nedokáže dále zpracovat (lysosomální střešádavá onemocnění, glykogenózy), nebo také poruchou intermediárního metabolismu např. u peroxisomálních onemocnění (Zellwegerův syndrom) a mitochondriálních onemocnění s postižením jater (např. Alpersův-Huttenlocherův syndrom). Až na posledně jmenované jednotky je řada výše jmenovaných onemocnění léčitelných nebo léčbou ovlivnitelných. Diagnosticky je nutné hledat další klinické příznaky, jejichž charakteristická kombinace nám může v hledání napomoci.

Dále jsou zmíněny:

- Galaktosemie
- Střešádavá onemocnění (mukopolysacharidózy, alfa-manosidóza, deficit lysosomální kyselé lipázy)
- Jaterní glykogenózy, infantilní forma Pompeho nemoci - svalové glykogenózy typ II
- Peroxisomální onemocnění – Zellwegerův syndrom

Galaktosemie

Etiopatogeneze: porucha jednoho ze tří enzymů metabolické cesty galaktózy, nejčastěji deficit galaktóza-1-P-uridylyltrasnefrázy (GALT, galaktosemie I. typu, klasická forma galaktosemie). Akumulace galaktózy, galaktóza-1P, galaktitolu – inhibice řady enzymů intermediárního metabolismu sacharidů

Klinický obraz – první u donošeného dítěte nejčastěji **mezi 3.-10. dnem života** (může být později): **hyperbilirubinémie** (později konjugovaná), **játerní selhání** (**hypoglykémie, koagulopatie**, ale hladina amoniaku je většinou jenom mírně zvýšená), renální selhání (mohou být příznaky Fanconiho syndromu), **projevy septického stavu** (často se kombinuje s novorozeneckou sepsí *E.coli*), katarakta

Terapie: dieta bez galaktózy (vysazení kojení, speciální mléčné formule)

Dlouhodobé komplikace: kognitivní postižení (polovina pacientů IQ pod 80 bodů), hypergonadotropní hypogonadismu u 90% dívek, u jedné třetiny pacientů extrapyramidová a mozečková symptomatologie, katarakta, osteopenie

Jaterní glykogenózy

Glukóza je ukládána v játrech do zásobní formy – větveného polymeru glykogenu, aby mohla být potřeba potřeby rychle mobilizována a uvolněna do krve. Na syntéze jaterního glykogenu z aktivované formy glukózy (G-1P) a jeho následné degradaci až po monomer glukózy, který možno uvolnit do krevního oběhu (glukóza bez fosfátu), se podílí řada enzymů. Při deficitu některého z nich dochází k hromadění glykogenu v játrech a následné hepatomegalii, zatímco pacienti trpí závažnějšími nebo méně závažnými hypoglykémiami. Kromě hepatomegalie je přítomna i nefromegalie, panenkovitý obličej, nízký vzrůst. V laboratoři pak elevace lipidů (zejména triglyceridů), kyseliny močové a laktátu (v dekompenzaci u těžkých forem laktátová acidóza). Mírnější hypoglykémie přitom mohou být asymptomatické a projevit se až mikrocefalizací nebo opožděním vývoje. Obecně lze říct, že nejzávažnější je glykogenóza typ I, mírněji pak typ III, VI a IX.

Terapie spočívá v podávání frekventní stravy s přídatkem škrobu (fantomalt, maltodextrin, gustin). U těžkých forem (zejména u typu I) je potřebné zavedení gastrostomie a např. kontinuální noční krmení. Pokusy ovlivnit poruchu růstu růstovým hormonem selhaly. Růstovou poruchu u typu VI a IX většinou děti doženu. Při nedostatečné terapeutické kompenzaci zůstává pro děti nadějí transplantace jater.

Stranou pak stojí vzácné typy 0 (porucha glykogensyntázy, játra nejsou zvětšena, hypoglykémie jsou přítomny) a typ IV (progredující fibróza až cirhóza jater s nutností jejich transplantace).

Pompeho nemoc – glykogenóza II. typu

deficit kyselá alfa-glukosidázy –

Porucha metabolismu svalového glykogenu

incidence 1:40,000

Patří sice mezi svalové glykogenózy s primárním postižením svalů, u infantilní formy je ale typicky přítomna i hepatomegalie.

Formy:

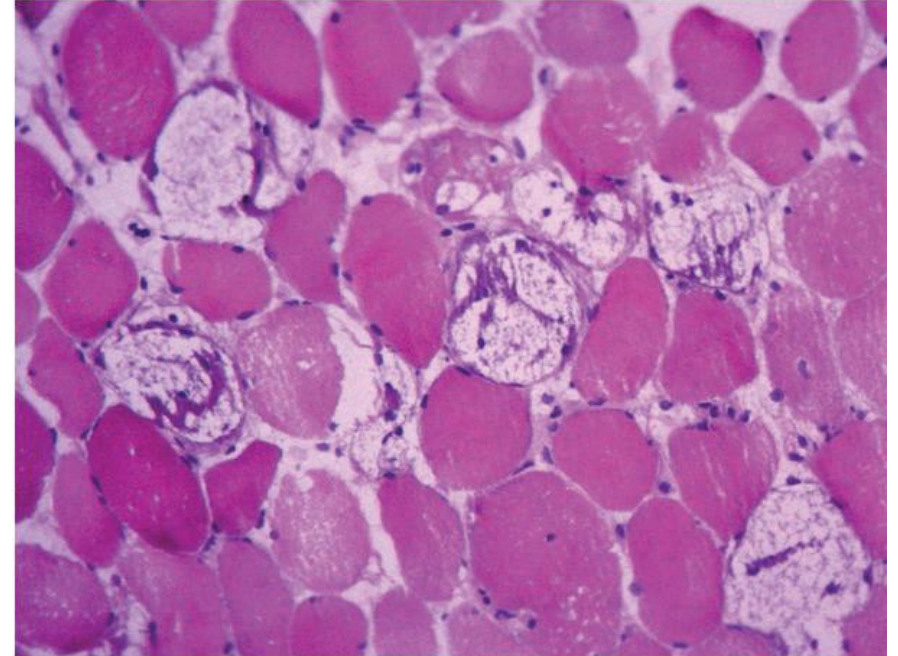
- klasická infantilní
- dětská (kojenci – adolescence bez kardiomyopatie)
- dospělá forma (adolescence až pozdní dospělost)

Klinická manifestace infantilní formy:

- těžká hypotonie (“floppy infant”)
- masivní hypertrofická kardiomyopatie
- respirační insuficience
- makroglossie
- mírná hepatomegalie

Onemocnění rychle progreduje. Bez léčby děti zemřou v kojeneckém věku na selhání srdce.

Léčba: Enzymová substituční terapie.



Vakuolární degenerace svalových vláken v důsledku akumulace glykogenu v lysosomech pacienta s infantilní formou Pompeho nemoci.

(S laskavostí poskytl prof. MUDr. Jiří Zámečník, Ph.D., Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol v Praze. Pouze pro soukromé studijní účely.)

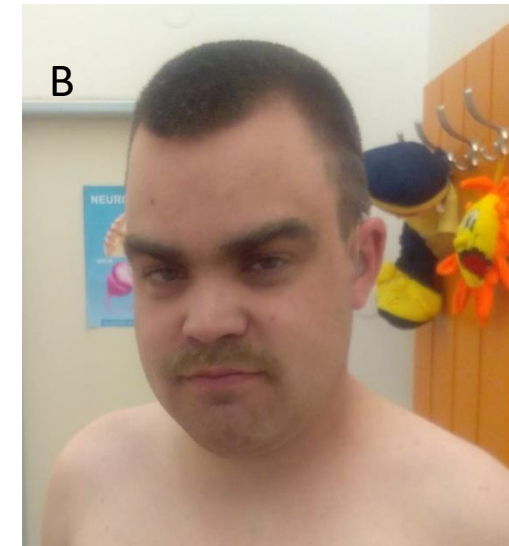
Mukopolysacharidózy a oligosacharidózy

Mukopolysacharidózy patří do skupiny lysosomálních stádavých onemocnění. Způsobeny jsou stádáním některé z makromolekul (glykosaminoglykany, dříve mukopolysacharidy) v lysosomech parenchymatózních orgánů, pojivových tkání, CNS. Klinicky i biochemicky jim jsou příbuzné oligosacharidózy (alfa-manosidóza).

Podezření na dané onemocnění je potřeba vyslovit při kombinaci některých z následujících příznaků:

- Hrubé rysy obličeje (široká variabilita)
- Opakované respirační infekce, chronická rýma
- Rekurentní otitis media
- Porucha sluchu
- Srdeční šelest
- Hepatomegalie a/nebo splenomegalie
- Pupeční a tříselná kýla
- Postižení skeletu (tzv. dysostosis multiplex)
- Kloubní ztuhlost (u MPS IV naopak kloubní laxita)
- Opoždění vývoje (celkové nebo jen řeči)
- Syndrom karpálního tunelu u dětí

Řada z těchto onemocnění je v současné době léčitelná (enzymová substituční terapie, transplantace krvetvorných kmenových buněk).



Kraniofaciální dysmorfie s hrubými rysy v obličeji u 3leté dívky s MPS II (A), mírněji vyjádřena u dospělého pacienta s alfa-manosidózou (B). Těžké postižení skeletu s nízkým vzrůstem, protruzí sternu, genua valga a kloubní laxitou u 4letého chlapce s MPS IV (C).

(Credit doc.Magner. Publikováno se svolením rodičů, jenom pro soukromé studijní účely.)

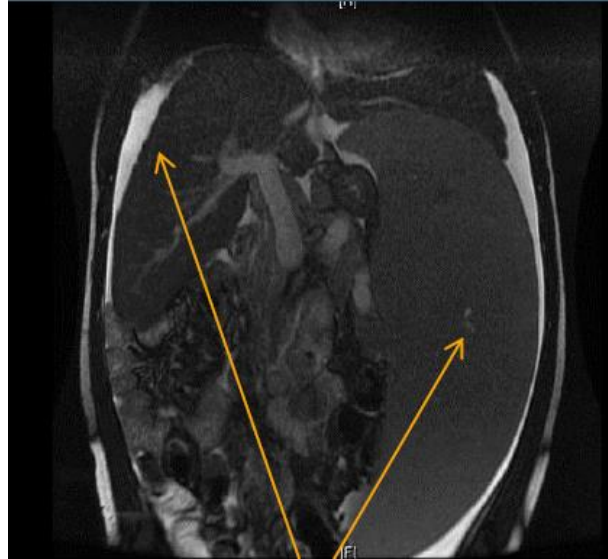
Deficit kyselá lysosomální lipázy (LAL-D)

Genetické autosomálně recesivně děděné onemocnění (gen *LIPA*)
Dřívější terminologie Wolmanova choroba (infantilní forma),
Cholesterol-ester storage disease (děti a dospělí)
Incidence udávaná až 1:40 000

Patofyziologie: strádání esterů cholesterolu v lysozomech při deficitu uvedeného enzymu.

Hlavní příznaky onemocnění:

- postižení jater s progresí do jaterního selhání
- zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod
- předčasné úmrtí



- 36% pacientů má splenomegalii
- anémie, trombocytopenie
- riziko ruptury sleziny

- 86% pacientů má postižení jater
- akumulace CE a TAG v Kupfferových bb.
- rozvoj steatózy (nejčastěji malokapénkové)
- progrese do cirhózy

- 22% postižení střeva
- průjem, zvracení
- malabsorpce, kachexie
- porucha růstu u dětí

Onemocnění je léčitelné enzymovou substituční terapií.

Peroxisomální onemocnění – Zellwegerův neboli hepatorenální syndrom

Peroxisomy zastávají v buňce řadu zásadních funkcí [mj.detoxikace kyslíkových radikálů, účast na syntéze cholesterolu, žlučových kyselin, steroidních hormonů, plasmalogenů, alfa-oxidace mastných kyselin (MK), beta-oxidace rozvětvených MK, MK s dlouhým řetězcem (VLCFA)].

U Zellwegerova syndromu je porušena biogeneze peroxisomů. Následky jsou: strukturální a funkční postižení buněčného metabolismu, buněčných membrán, demyelinizace, poruchy neurální migrace, atd.

Po klinické stránce se onemocnění projeví:

- kraniofaciální dysmorfie (vysoké čelo, dolichocefalie, obrovská VF, hypoplazie středové části obličeje)
- extrémní hypotonie (*floppy infant*), slabým pitím
- hepatomegalie, hepatopatie
- cystické ledviny
- VVV mozku, polymikrogyrie, křeče, zákal rohovky, atrofie nn.II
- kostní změny, kalcifikace na epifýzách
- adrenální insuficience

Léčba není dostupná, prognóza je nepříznivá.



**Kojenec s Zellwegerovým syndromem.
Kraniofaciální dysmorfie s vysokým čelem dolichocefalií a obrovskou velkou fontanelou.
Dítě má těžkou hypotonií.**

(Credit Prof.Honzík, doc.Magner. Publikováno se svolením rodičů, jenom pro soukromé studijní účely.)

Deficit alfa-1-antitrypsinu

Deficit alfa-1 antitrypsinu (A1AT) způsobuje **u dětí postižení jater, u dospělých pak postižení plic** (emfyzém). Jedná se o nejčastější genetickou příčinu indikace transplantace jater u dětí v severní Evropě. (Rovněž nejčastější příčina CHOPN u nekuřáků nebo u pacientů pod 50 let věku.)

Hlavní **funkcí (A1AT) je ochrana plicního epitelu před působením proteáz** během zánětu (zejména neutrofilní elastázy). Gen pro A1AT (SERPINA1) má více než 200 alelických variant. ~95% procent populace má variantu PiM s normální funkcí. S nízkou aktivitou je asociována především varianta PiZ (10-20% norm. aktivity) a PiS (50-60% normální aktivity). Postižení jater nastává pro strádání abnormálního enzymu, který polymeruje a hepatocyty jej nejsou schopny vyloučit do krevního oběhu.

Klinický obraz v dětském věku: Cca u 75% dětí s deficitem A1AD má klinické příznaky postižení jater: **nejčastěji charakteru neonatální hepatitidy a/nebo prolongované cholestázy**, někdy doprovázené krvácivou poruchou, nebo pak přechodné elevace jaterních testů či **chronická hepatitida v adolescenci**. Postižení může progredovat do jaterní fibrózy až cirhózy. Postižení plic (CHOPN) se objevuje už od třetí dekády života.

Diagnostika: zvýšené jaterní testy, cholestáza, měření koncentrace A1AT v séru, potvrzení diagnózy stanovením alelické varianty genetickým vyšetřením

Léčba: v dětství je podpůrná, u dětí s cholestázou se uplatňuje podávání kyseliny ursodeoxycholové. Pacienti nesmí kouřit. Při postižení plic v dospělosti augmentační léčba A1AT i.v. (přísná indikační kritéria)

Atrézie žlučových cest

Frekvence 1:10-15 000 narozených dětí, ve východní Asii až 1:5000.

Patofyziologie: nejčastěji není známa, v našich podmínkách je ale známá asociace s kongenitální CMV infekcí (dále pak s infekcí reovirem, některými autoimunitními onemocněními matky. Zajímavostí je AŽC u egyptských dětí s deficitem glutathion-S-transferázy M1 způsobena aflatoxinem, rovněž obecně s mutacemi v některých genech PKD1L1 nebo v čínské populaci ADD3).

Klinický obraz: **neonatální konjugovaný ikterus** (přímý bilirubin nad 20% celkového, většinou však nad 70%) - na rozdíl od nekonjugovaného ho lze v některých případech poznat i aspekci, kdy při nekonjugované hyperbilirubinémii má pokožka barvu žlutou až oranžovou (flavinový ikterus), kdežto u cholestázy je ikterus bronzový, do zelena (verdinový). U dítěte s cholestatickým ikterem je přísně kontraindikována fototerapie. **Stolice jsou acholické až hypochoické** (barva může být bílošedá připomínající sádku až po světle žlutou. Pokud se říká, že stolička kojence připomíná „míchaná vajíčka“, myslí se tím žlutooranžová barva žloutků vajec domácích slepic. 😊) **Moč je naopak světlá.**

Bez léčby děti neprosívají, mají krvácivou poruchu, jaterní postižení poměrně časně progreduje do jaterní cirhózy.

Diagnóza: klinické podezření, biochemie, ERCP (MRCP)

Léčba: **operace dle Kasaie** – hepatoportoenterostomie (Morio Kasai, japonský chirurg, 1922-2008) ideálně do 6 týdnů věku, často pak léčbu kortikosteroidy, kys. ursodeoxycholovou, při selhání terapie transplantace jater